

特集：腎疾患と移行期医療

移行期医療における腎臓内科医の取り組み

Nephrologist's perspective for transition from pediatric to adult renal services

横井秀基 好川貴久 柳田素子

Hideki YOKOI, Takahisa YOSHIKAWA, and Motoko YANAGITA

はじめに

腎疾患は、数十年という長期間の経過をとる疾患が多数であり、継続的な診察が必要である。小児期に発症した腎疾患も成人期に引き続き加療を要する場合が多い。小児科医から腎臓内科医が患者を引き継ぐにあたって、診療情報の共有のみでなく、お互いの診療における方針の異同について十分理解を深める必要がある。生活指導、腎生検、ステロイド、免疫抑制薬、レニン・アンジオテンシン系(RAS)系阻害薬を含む内服の使用方針についても情報交換していくことが必要である。

本稿では、移行期医療について腎臓内科医の視点からの総論と、各疾患における各論に分けて述べたい。

移行期医療総論—腎臓内科医の立場から—

小児科から腎臓内科医への移行プログラムは、医師のみでなく、専門看護師、心理職、ソーシャルワーカーなどのチームによって進められるべきである¹⁾。患者の自立支援が必要となり、医療者間での医療情報以外にも心理的背景、教育、健康保険などの情報共有の必要性がある。医療情報としては、先天性な疾患であるか、また、どのような生活指導、治療がなされているか、腎生検が施行されているかどうか、などについて引き継ぐ必要がある。腎生検が施行されている場合は蛍光抗体所見や電子顕微鏡所見を含めて詳細に情報を収集する。これらの情報は、治療抵抗性の病態や腎機能の低下、高血圧や糖尿病などの疾患がオーバーラップしてきたときに、また、再腎生検を行うときに、今後の治療方針の決定・予後予測にきわめて重要である。

また、患者自身が病気についてのサマリーを保有することは、腎臓内科医との意思疎通に有用である。

先天性疾患として多く認められる先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) は長期間の管理が必要となり、また、泌尿器科、産婦人科など他科の医師や栄養士、コメディカルなどとの連携が必要である²⁾。塩分・水分管理や感染症対策など、小児科で指導されていたことを引き継ぎつつ、進行していく腎機能低下に対して適切な治療、生活指導、助言を行っていく必要がある²⁾。

次に腎生検について、ステロイド反応性が良いネフローゼ症候群や比較的軽微な尿所見などでは腎生検が施行されていない例が多数認められる。主に15歳を境に腎臓内科医が診察するようになるが、高校、大学などへの進学や就職という社会イベントのなかで、若年の間に腎生検を行い、積極的な加療が望ましい場合もある。小児期に本人ならびに両親を含む家族がどのような説明を受けてきたかをよく理解し、小児と成人の違いについて病態のみではなく社会イベントを踏まえて説明を行うことが必要である³⁾。小児期に腎生検の侵襲性などを勘案し、当面腎生検を施行しないということは合理的と考えている。しかしながら、就職後に小児期から続いている腎疾患の精査や加療を行うことは、頻回の休暇などの必要性から困難となるため、高校生・大学生などの間に腎生検を施行する例も多い。小児科医から将来の腎生検の可能性について本人、家族への説明があることで、腎生検施行への理解が得られやすいと考えている。

次に生活指導であるが、食事療法としてCKDガイドラインでは成人腎臓病では塩分制限6g未満を推奨している。小児期には、成長期であること、また患児の栄養状態や食欲なども考えて、厳格な塩分制限は困難である例が多く、

また、脱水や多尿からむしろ塩分摂取が推奨されてきた例もある。成人腎臓病で塩分制限を行う目的の一つは、CKDに多く合併する高血圧症のコントロールならびに心血管病を抑制することである。塩分過剰摂取は、小児期ならびに若年期にはほとんど問題にならないことが多いが、腎臓病の数十年に及ぶ経過では、徐々に問題が顕在化してくることがあり、厳格な塩分制限が行われないにしても、病態によっては塩分制限が将来的に必要という認識の共有化、ならびに塩分過剰摂取を控える生活習慣の確立は重要である。その一方、CAKUTなど塩分喪失性の腎疾患も存在し、小児期から塩分摂取を推奨されていた患者が成人になり、これまでとは逆に塩分制限の必要性が生じた場合には、適宜尿中のナトリウム測定を行いながら、食事内容について説明をしたり、栄養指導を受けてもらいながら、塩分制限の自覚を促していく。

ステロイドの使用について、成人においては成長障害をそれほど注意する必要はないが、糖尿病、高血圧症、胃粘膜病変、角膜疾患や骨粗鬆症などの副作用が認められやすく、小児同様成人においても必要最小限の量を短期間使用したいと考えている。これらの副作用に関しては、移行期を含め定期的な検査を行い、必要なときに介入を行う。中等量以上のステロイドが長期間必要と思われる例では、シクロスポリン、ミゾリピン、アザチオプリン、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬を併用しながら、尿蛋白量や腎機能を指標にステロイドの減量を行っていく。

また、その他の内服薬として、RAS阻害薬は成人期腎臓病によく使用される。小児期には血圧が低いこともありRAS阻害薬の使用が困難な場合もあるが、若年から成人期においては、RAS阻害薬内服下において収縮期血圧100 mmHg以上を維持できるのであれば、積極的に使用している。しかしながら若年から成人期の女性は、妊娠適齢期でもあり妊娠の可能性について確認しながらの使用となる。

移行期医療各論—腎臓内科医の立場から—(表)

1. CAKUT

CAKUTは、本邦の小児CKDステージ3～5患者の62.2%を、そして小児ESRD患者においては原因疾患の39.8%を占めており、小児CKDの原因として最多である^{4,5)}。一方、成人領域では糖尿病性腎臓病、慢性糸球体腎炎、腎硬化症などの後天性腎疾患がCKDの原因の多くを占めており、CAKUT患者の割合は多くはない⁶⁾。しかし、ERA/EDTAの疫学研究によると、CAKUTに起因するESRDに対する腎

代替療法の導入年齢の中央値が31歳と成人期であり、その導入のピークは思春期・青年期(15～19歳)、さらには高齢者(70～74歳)にみられた⁷⁾。この結果は、移行期医療・成人領域においてもCAKUTについての知識は重要であることを示唆している。

CAKUTのなかには、尿細管障害による塩類喪失・多尿型の病態が存在するという点が成人領域でみられる一般的なCKDと大きく異なる。特に低形成・異形成腎では腎機能障害が高度に進行した段階でもこのような病態が認められる。この場合、塩分・水分補充により成長障害を改善し、腎機能障害進行を遅らせる可能性があるため、病態を見極めて適切に対応する必要がある⁸⁾。また、CAKUT患者において高血圧の合併率は高くはないが、低形成・異形成腎の小児においても高血圧を伴う場合にRAS阻害薬やCa阻害薬などの降圧薬を使用し、血圧の是正をすることで腎予後改善が期待できるとの報告もある⁹⁾。ただし、多尿を伴い脱水になりやすい場合には、RAS阻害薬による腎機能障害増悪も懸念されるため、注意が必要である。

また、CAKUT患者は閉塞性尿路異常をはじめとする泌尿器科的随伴病態の治療のため、泌尿器科のフォローアップを受けていることも多い。その他、先天的な腎外合併症を伴う症候性CAKUTの患者は、成長・発達遅滞や知的障害、先天性心疾患、眼科・耳鼻科的合併症などを伴う場合、小児期から複数科の併診を受けている。移行の際は小児科医と密に協力しながら他科との連携を円滑に引き継ぐ必要がある。

腎臓内科医の立場から—小児科医からの疑問に対して— 1) CAKUT患者の成人CKDについての塩分管理について

CAKUT患者の場合でも一様に塩分過多を推奨していくわけではないが、脱水を起こしやすい病態の場合は塩分摂取を励行したり、RAS阻害薬の使用を控えたりしている。CKDの進行に伴って、食事指導を見直したり変更したりすることが必要である。

2) 知的障害や多臓器疾患を抱えたCAKUTの患者の診療

知的障害や多臓器疾患についても、精神科、泌尿器科、産婦人科の診察を一通り受け方針が決まっており、また、さまざまな社会的資源が投入されている場合が多い。途切れない医療・福祉の引き継ぎが必要である。

2. 特発性ネフローゼ症候群

小児特発性ネフローゼ症候群の約90%がステロイド感受性ネフローゼ症候群(steroid sensitive nephrotic syndrome: SSNS)であるが、その約50%が頻回再発ネフローゼ症候群

表 小児期, 成人期における主な違い

	小児期	成人期
CAKUT	塩類喪失・多尿型の場合, 脱水にならないように塩分摂取・水分補充を行う。	高血圧の発症, 腎機能低下に伴い塩分制限が必要となることがある。
ネフローゼ症候群	腎生検が行われない例が多い。プレドニゾロンを隔日投与にすることが多い。	腎生検が施行されていない例では, 再発時に腎生検を行う。プレドニゾロンを連日投与する。
IgA 腎症	扁桃腺摘出術＋ステロイドパルス療法が施行されるケースが少ない。	扁桃腺摘出術＋ステロイドパルス療法が施行されるケースが多い。
ループス腎炎	成長障害を回避するためステロイドの早期減量を目指す治療が必要である。	若年女性での発症が多く, 妊娠・出産を考慮した薬剤の使用が重要である。
ステロイド副作用	成長障害に注意する。	白内障, 糖尿病, 骨粗鬆症, 胃潰瘍に注意する。

(frequently relapsing nephrotic syndrome : FRNS)/ステロイド依存性ネフローゼ症候群(steroid dependent nephrotic syndrome : SDNS)に移行する¹⁰⁾。小児期発症 SSNS 患者の約 30～40% が思春期・青年期以後の再発を認めるという報告もあり, 移行期医療においても重要な疾患である¹¹⁾。

ネフローゼ症候群患者の移行の際に問題となるのが, 小児領域と成人領域のステロイドの投与方法の違いである。成人領域における微小変換型ネフローゼ症候群の初回治療は通常プレドニゾロンを 0.8～1.0 mg/kg/日(最大 60 mg/日)で開始し, 尿蛋白減少効果を確認しながら 2～4 週ごとに 5～10 mg/日漸減して, 最小量で合計 1～2 年間の維持療法を行う¹²⁾。一方, 小児領域では成長障害を最小限に抑えるため, 初回治療はプレドニゾロン 60 mg/m²/連日を 4 週間, 40 mg/m²/隔日を 4 週間の合計 8 週間の短期間投与が主流である¹³⁾。再発時の治療においても同様の傾向が認められる。小児科で長期間治療を受けてきた患者のなかには副作用に対する懸念から, 成人領域で一般的に行われているステロイド長期連日投与に対して抵抗感を示す場合もある。ステロイド投与方法の違いの理由について十分な理解が得られなければ, アドヒアランス低下と再発の原因となりうる。転科前に小児科医と腎臓内科医が連携を取り, 治療方針の違いについて患者に十分な説明をする必要がある。

FRNS/SDNS に対しては, 寛解を維持しつつステロイドを早期に減量するために, 一般的にシクロスポリン, シクロホスファミド, ミゾリピンなどの免疫抑制薬が併用される。一方で, FRNS/SDNS でシクロスポリンを導入した児の長期予後観察(観察期間中央値 10.3 年)では, 50% の患者が FRNS/SDNS のままであるか, 病勢コントロールに免疫抑制薬の使用が必要な状態が持続していたという報告があ

る¹⁴⁾。免疫抑制薬を導入しても FRNS/SDNS から離脱できない場合, 難治性ネフローゼとして, リツキシマブの適応となる。小児 FRNS/SDNS に対して, リツキシマブは再発抑制の有効な治療手段と考えられるが, 一方でリツキシマブ投与後の長期予後観察(観察期間中央値約 5 年)においては, 94% の患者が B 細胞回復後に再発し, 90% の患者で免疫抑制薬の使用あるいはリツキシマブの追加投与が必要であったとも報告されている¹⁵⁾。また, リツキシマブ投与後の二次性固形腫瘍発症リスク増加の報告もあり, 小児期リツキシマブ投与例に対しては注意深い経過観察が必要であると考えられる。このように, 小児 FRNS/SDNS 患者において, さまざまな治療を施しても長期寛解が維持できずに, 思春期・青年期にまたがって治療を要する例は少なくない。成人期においても FRNS/SDNS はステロイド, シクロスポリン, シクロホスファミド, ミゾリピン, リツキシマブを組み合わせて使用する。ステロイドやシクロスポリンを副作用などにて長期間高用量使用困難な場合には, ある程度定期的にリツキシマブを使用しつつこれらの薬剤を減量する例が多い。

また, 小児期から長期治療を要する患者では, ステロイドの長期使用による肥満, 高血圧, 糖尿病, 骨粗鬆症, 眼科的副作用が成人期に発症する危険もある。免疫抑制薬として主に使用されるシクロスポリンの長期使用の報告では, 5 年以上の使用でシクロスポリン腎症所見(細動脈硝子化や間質線維化)が有意に増加するという報告もあり, こちらも重要な問題である¹⁶⁾。

腎臓内科医の立場から—小児科医からの疑問に対して—
1) 小児期に腎生検が施行されていない症例への対応
頻回再発ネフローゼ症候群の場合は基本的に再発時に,

尿蛋白が持続しているステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の場合は尿蛋白量に応じて学校の長期休暇や就職前などに腎生検を勧める。しかしながら、現実的には小児期のステロイドによるネフローゼ症候群寛解経験から、腎生検を行わずに中等量のステロイド投与を希望する例では、まずステロイドを使用し寛解に至らないときに腎生検を行う場合もある。

2) 長期間のシクロスポリン使用例に対する長期的な対応
長期間のカルシニューリン阻害薬(calcineurin inhibitor: CNI)の使用により、細動脈障害や尿細管障害が引き起こされ、腎機能障害を呈することもありえる。成長に伴い適切な血中濃度管理が必要であり、腎機能低下例では、腎機能障害の原因検索、治療方針決定のために腎生検を行うことも多い。CNI腎症と診断された場合には、他剤へ変更する例が多数を占める。

3. IgA腎症

IgA腎症は成人における小児期発症CKDの原因として最多の疾患であり、つまりは移行期にかかる小児腎臓病で最多の疾患でもある¹⁷⁾。成人領域におけるIgA腎症の治療介入は1日尿蛋白量とCKDステージにより選択されるが、尿蛋白量と腎機能に応じてRAS阻害薬、ステロイドがまず考慮され、症例によっては免疫抑制薬、抗血小板薬、口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法(扁桃摘出術)が考慮される。CKDステージ1~2のIgA腎症にステロイドパルス療法もしくは高用量経口ステロイド療法を行ったランダム化試験では、ステロイド治療群が有意に腎機能予後を改善させたという報告がある¹⁸⁾。その一方、CKDステージ2以上で蛋白尿の多いIgA腎症を対象とした研究で、RAS阻害薬を使用する支持療法と、追加治療として免疫抑制治療を行った免疫抑制群で、GFR低下に差はなかったとする報告もあり、ステロイド治療対象の時期、対象、組織学的特徴には検討の余地がある¹⁹⁾。小児領域では小児IgA腎症治療ガイドラインに基づき、尿蛋白量と腎組織所見により治療方針が決定され、軽症例ではRAS阻害薬あるいは柴苓湯、重症例では一般的に約2年間の多剤併用療法(プレドニゾン+アザチオプリン/ミゾリピン+ワーファリン+ジピリダモール)が選択される²⁰⁾。

移行期から成人領域における問題の一つは、扁桃摘出術療法の適応の違いである。成人領域においては、66.2%の施設で扁桃摘出術療法が実施されている²¹⁾。Kawamuraらはランダム化比較試験で、10~69歳のIgA腎症患者において、扁桃摘出術群でステロイドパルス療法単独治療群より治療開始12カ月時点での尿蛋白減少率が高く、多変量解析

でも扁桃摘出術群が蛋白尿消失に有意に寄与する因子であるという結果を示している²²⁾。小児領域では、Kawasakiらが小児IgA腎症に対する扁桃摘出術療法と多剤併用療法は、尿蛋白量と組織学的所見の改善において同等の効果があり、扁桃摘出術療法では扁桃炎に伴う腎炎の急性増悪を予防できたと報告している²³⁾。また、小児IgA腎症に対する扁桃摘出術療法の長期予後(観察期間中央値約9年)を検討した報告では、扁桃摘出術を初回治療として行われた群と内科的治療に抵抗性でレスキュー治療として行われた群の両方において、治療後に尿蛋白量、血尿の頻度、腎機能、組織学的重症度の改善を認めたと報告している²⁴⁾。これらの報告からは、小児期そして思春期・青年期のIgA腎症に対しても扁桃摘出術療法は一定の効果があると考えられる。ただし、小児領域でのエビデンスはまだ乏しく、第一選択として実施している施設は一部である。また、先述のようにIgA腎症のどの患者群に扁桃摘出術の有用性が高いのかもさらに検討する必要がある。小児期発症IgA腎症の移行例において、内科的治療から外科的介入を伴う扁桃摘出術への突然の治療方針の変更は、患者にとっては受け入れ難い場合もありうる。スムーズな移行医療のためには、事前に小児科と成人科が連携し、成人領域における扁桃摘出術療法の効果を含めた治療への考え方の違いを患者に十分に説明する必要がある。

腎臓内科医の立場から—小児科医からの疑問に対して— 扁桃摘出術を施行されていない免疫抑制療法を受けている症例に対する治療方針

腎機能低下が進行する症例ならびに尿蛋白量が多い症例に対しては、これまでの内科的治療経過を十分に把握し、免疫抑制療法や支持療法の追加など対応可能な点をまず強化しつつ、再腎生検を検討することが多い。成人期の再腎生検にても活動性病変が強ければ、ステロイドパルス療法もしくは扁桃摘出術療法を含め治療強化を検討する。その一方、若年であっても長期間のステロイド治療によりステロイド副作用が出現する可能性があり、副作用の検索が一通り必要である。

4. ループス腎炎

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus; SLE)は自然寛解がぎわめて稀であり、治療中止とともに再発を認めるため、長期間の治療の継続が必要となる。また、思春期前後での発症が多く、16歳未満の発症が約20%を占めるという報告もあり、移行期を経験する患者の割合も高い²⁵⁾。小児期発症SLEは成人発症SLEと比較して疾患活動性が高く、ループス腎炎の合併頻度や重症度が高い

と報告されている²⁶⁾。しかし、小児ループス腎炎の治療に関するエビデンスは乏しく、各種ガイドラインにおいても、成人の治療ガイドラインから変更する根拠はないと記載されている²⁷⁾。そのなかで、小児期はステロイド治療による成長障害や肥満、多毛、ざ瘡などの美容的副作用を最小限に抑えるため、ステロイドの早期減量が重要とされ、成人期より免疫抑制薬の使用を積極的に行う傾向がある。軽症・中等症のループス腎炎の場合、ステロイド治療(場合によりステロイドパルス療法)で寛解導入を行い、寛解維持期には投与量を漸減する。ミコフェノール酸モフェチル(MMF)やアザチオプリンなどの免疫抑制薬を併用することもある。ISN/RPS 分類 class III, IV の重症型ループス腎炎に対する寛解導入療法としては、ステロイドパルス療法、経口ステロイドの後療法とシクロホスファミド静注療法(IVCY)の併用が推奨される。小児では寛解導入療法としての MMF の効果についてのエビデンスは乏しいが、成人ループス腎炎では MMF も IVCY 同様の寛解導入効果を持ち、性腺障害、易感染性、脱毛の副作用が少ないとされ第一選択となりうる。小児ループス腎炎の移行患者で、IVCY の使用歴があり性腺障害の点から成人期における再使用を避けたい場合に MMF は有用な選択肢となる。寛解維持療法としては、経口ステロイドと MMF あるいはアザチオプリンの併用が推奨されている^{27,28)}。SLE は女性に多い疾患であり、成人期では妊娠・出産に際し、薬剤の変更が必要となる場合がある。MMF は催奇形性の報告があり、妊婦に対し禁忌である。

成人期で導入療法ならびに維持療法としての有効性が報告されているマルチターゲット療法(ステロイド+MMF+CNI)²⁹⁾については、小児ループス腎炎で大規模な報告はないが、16 例の小児 SLE における長期予後は良好であったとする報告があり、今後のエビデンス集積が待たれる³⁰⁾。移行期を経て、ステロイドと単剤の免疫抑制薬で寛解が維持できないループス腎炎の場合は、マルチターゲット療法への移行も一つの選択肢となりうる。

腎臓内科医の立場から—小児科医からの疑問に対して—

1) IVCY の使用に関して

小児期と同様、成人期においても IVCY は性腺機能に影響することから、妊娠可能年齢の患者には必要性を十分考慮し使用している。また、成人期に使用する場合には卵子凍結保存や精子凍結保存なども妊孕性温存の一つの方法となりうる。MMF での寛解導入効率は IVCY と同等という報告があり、IVCY ではなく MMF を使用する例が増えてきている。

2) 妊娠時の薬剤について

RAS 阻害薬や MMF 使用時には薬剤変更が必要となることから、内服した状態で妊娠しないように改めて成人期の主治医から説明が必要である。プレドニゾロン、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン使用時にも、活動性、使用量などから妊娠許可・薬剤変更を判断することになるため、妊娠希望時には事前に主治医に知らせることを改めて説明している。

おわりに

小児期、成人期において投薬方法、検査適応など細かな違いがあることは当然であり、重要なのは担当医師を含めた医療従事者間での十分な連絡体制である。同じ病院であれば過去の資料を参照しやすいが、転院する例も多く、病歴サマリー、腎生検所見を含め共有することが重要である。また、成人、小児のガイドラインにおいても、移行期の治療方針などの記載を含めることが理想的である。

利益相反自己申告：

柳田素子；講演料(中外製薬)、研究費・助成金(協和発酵キリン、田辺三菱製薬)、奨学(奨励)寄附金(アステラス製薬、協和発酵キリン、武田薬品、中外製薬、バクスター、田辺三菱製薬、第一三共、扶桑薬品、富士薬品)、寄附講座(田辺三菱製薬)
横井秀基；奨学(奨励)寄附金(田辺三菱製薬、第一三共、バクスター)

文 献

1. 本田雅敬, 岡田浩一 厚難研診. 小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言-- 思春期・若年成人に適切な医療を提供するために--。日腎会誌 2015 ; 57(5) : 789-803.
2. 「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」研究班. 低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常(CAKUT) (編). 東京: 診断と治療社, 2016 : 1-58.
3. Watson AR. Problems and pitfalls of transition from paediatric to adult renal care. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20(2) : 113-117.
4. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M, Pediatric CKDSG, Japan Committee of Measures for Pediatric CKDotJSoPN. Pre-dialysis chronic kidney disease in children : results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28(9) : 2345-2355.
5. Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T. End-stage renal disease in Japanese children : a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19(5) : 933-

- 938.
6. Masakane I, Taniguchi M, Nakai S, Tsuchida K, Goto S, Wada A, Ogata S, Hasegawa T, Hamano T, Hanafusa N, Hoshino J, Minakuchi J, Nakamoto H, Committee tJSfDTRDR. Annual Dialysis Data Report 2015, JSDT Renal Data Registry. Renal Replacement Therapy 2018 ; 4 : 19.
 7. Wuhl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, Zurriaga O, Hoitsma A, Niaudet P, Palsson R, Ravani P, Jager KJ, Schaefer F. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. Clin J Am Soc Nephrol 2013 ; 8(1) : 67-74.
 8. Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE, Milne JL, Kershaw DB, Bunchman TE, Sedman AB. Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy. J Am Soc Nephrol 2001 ; 12(11) : 2418-2426.
 9. Group ET, Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. N Engl J Med 2009 ; 361 (17) : 1639-1650.
 10. 飯島一誠. 特発性ネフローゼ症候群. 田中 完(編). 小児腎臓病学改訂第 2 版. 東京 : 診断と治療社, 2017 : 218-225.
 11. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grunfeld JP, Niaudet P. Steroid-sensitive nephrotic syndrome : from childhood to adulthood. Am J Kidney Dis 2003 ; 41(3) : 550-557.
 12. 柴垣有吾, 石本卓嗣, 粟田宣明, 白井小百合, 中屋来哉, 新畑覚也, 西脇宏樹, 長谷川みどり, 和田健彦. 治療に関する CQ. 丸山彰一(編).エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017. 東京 : 東京医学社, 2017 : 36-54.
 13. 石倉健司, 亀井宏一, 齋藤 宏, 佐古まゆみ, 近本裕子, 敦賀和志, 中西浩一, 濱崎祐子, 藤永周一郎, 松本真輔. ステロイド感受性ネフローゼ症候群のステロイド治療. 飯島一誠(編).小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 東京 : 診断と治療社, 2013 : 6-7.
 14. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M, Japanese Study Group of Renal Disease in C. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis : 10-year follow-up of a randomized controlled trial. Pediatr Nephrol 2015 ; 30(3) : 459-468.
 15. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Aya K, Tanaka R, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Ohtomo Y, Miura K, Takahashi S, Morimoto T, Kubota W, Ito S, Nakamura H, Iijima K, Rituximab for Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome Study G. Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. Pediatr Nephrol 2017 ; 32(11) : 2071-2078.
 16. Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Ogata K, Ando T, Honda M. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. Pediatr Nephrol 2017 ; 32(8) : 1383-1390.
 17. Hattori M, Iwano M, Sako M, Honda M, Okada H, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Maruyama S, Mastuo S. Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services : a nationwide survey in Japan. Clin Exp Nephrol 2016 ; 20(6) : 918-925.
 18. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. Corticosteroids in IgA nephropathy : a randomised controlled trial. Lancet 1999 ; 353(9156) : 883-887.
 19. Floege J, Rauen T, Eitner F. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. N Engl J Med 2016 ; 374 (10) : 992-993.
 20. 吉川徳茂, 五十嵐 隆, 石倉健司. 小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版. 日小児会誌 2007 ; 111(11) : 1466-1472.
 21. Matsuzaki K, Suzuki Y, Nakata J, Sakamoto N, Horikoshi S, Kawamura T, Matsuo S, Tomino Y. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17(6) : 827-833.
 22. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, Matsushima M, Utsunomiya Y, Ogura M, Yokoo T, Okonogi H, Ishii T, Hamaguchi A, Ueda H, Furuu A, Horikoshi S, Suzuki Y, Shibata T, Yasuda T, Shirai S, Imasawa T, Kanozawa K, Wada A, Yamaji I, Miura N, Imai H, Kasai K, Soma J, Fujimoto S, Matsuo S, Tomino Y, Special Ig ANSG. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29(8) : 1546-1553.
 23. Kawasaki Y, Takano K, Suyama K, Isome M, Suzuki H, Sakuma H, Fujiki T, Suzuki H, Hosoya M. Efficacy of tonsillectomy pulse therapy versus multiple-drug therapy for IgA nephropathy. Pediatr Nephrol 2006 ; 21(11) : 1701-1706.
 24. Kawasaki Y, Maeda R, Kanno S, Suzuki Y, Ohara S, Suyama K, Hosoya M. Long-term follow up of pediatric immunoglobulin A nephropathy treated with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy. Pediatr Int 2017 ; 59(1) : 41-47.
 25. Schaller J. Lupus in childhood. Clin Rheum Dis 1982 ; 8(1) : 219-228.
 26. Joo YB, Park SY, Won S, Bae SC. Differences in clinical features and mortality between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus : a prospective single-center study. J Rheumatol 2016 ; 43(8) : 1490-1497.
 27. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dorner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I,

- Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT, European League Against R, European Renal Association-European D, Transplant A. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 (11) : 1771-1782.
28. Punaro MG. The treatment of systemic lupus proliferative nephritis. *Pediatr Nephrol* 2013 ; 28(11) : 2069-2078.
29. Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C, Lin H, Ni Z, Fu P, Liu F, Chen N, He Y, Liu J, Zeng C, Liu Z. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 (12) : 3671-3678.
30. Aragon E, Resontoc LP, Chan YH, Lau YW, Tan PH, Loh HL, Ng KH, Yap HK. Long-term outcomes with multi-targeted immunosuppressive protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus* 2016 ; 25 (4) : 399-406.